

Hepatitis B

Aktuelle Empfehlungen zur Prävention und Therapie

Jörg Petersen, Hamburg

Etwa eine halbe Million Menschen sind in Deutschland nach Schätzungen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) chronisch infiziert. Die Infektion mit dem Virus wurde bislang allerdings nur bei einer Minderheit der Infizierten festgestellt. Ein noch kleinerer Teil der Betroffenen erhält eine adäquate Therapie. Patienten mit chronischer Hepatitis B unterliegen dem Risiko, eine fortgeschrittene Leberfibrose, eine Leberzirrhose und ein hepatozelluläres Karzinom zu entwickeln. Im ersten Teil dieser Arbeit werden das Hepatitis-B-Virus, die Folgen einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus sowie wichtige serologische Marker erläutert. Im Anschluss daran werden Auszüge aus den wichtigsten Kapiteln der aktuellen Leitlinien zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis B vorgestellt.

Eine nationale S3-Leitlinie zur Therapie der Hepatitis B wurde Ende 2007 veröffentlicht [1]. Im Februar 2009 folgte eine neue europäische Leitlinie zur Therapie der Hepatitis B (Leitlinie der European Association for the Study of the Liver, EASL) [2]. Das Update 2010 der deutschen S3-Leitlinie wurde Mitte 2011 in der „Zeitschrift für Gastroenterologie“ veröffentlicht [3]. Sowohl die nationale S3-Leitlinie als auch die europäische Leitlinie der EASL stehen im Internet zum kostenfreien Download bereit.

Leitlinien stellen praxisorientierte Hilfestellungen für das Vorgehen im klinischen Alltag dar. Allerdings erfordern das Management und die Therapie der Hepatitis-B-Infektion besondere Kenntnisse und sollte daher nur von Ärzten, die in dieser Thematik erfahren sind, erfolgen.

Der höchste Empfehlungsgrad der deutschen Leitlinien lautet „A“ und entspricht einer oder mehreren randomisierten kontrollierten Studien, der niedrigste Evidenzgrad lautet „D“ und entspricht Expertenmeinungen; die Empfehlungsgrade werden im Folgenden in Klammern angegeben.

Die klinischen Hauptziele bei der Hepatitis B sind zum einen eine wirksame Prävention durch Impfung und zum anderen

eine Vermeidung des Fortschreitens der Erkrankung durch antivirale und immunmodulatorische Therapien.

Hepatitis B

Erreger

Das Hepatitis-B-Virus ist ein Desoxyribonukleinsäure(DNS)-Virus aus der Familie der Hepadnaviren. Das Viruspartikel besteht aus einer Hülle und einem Kapsid, das das Genom und eine DNS-Polymerase enthält. Die Hülle besteht aus einer Lipiddoppelschicht, in der verschiedene Proteine eingelagert sind, beispielsweise das Hepatitis-B-Oberflächen-Antigen HBsAg („s“ steht für surface). Das Kapsid besteht unter anderem aus dem Hepatitis-B-Kapsid-Antigen HBcAg („c“ steht für core).

Das Hepatitis-B-Virus vermehrt sich ausschließlich in Leberzellen (**Abb. 1**). Nach Eindringen des Virus in die Wirtszelle wird der Inhalt des Kapsids in den Zellkern transportiert, wo die ringförmige, partiell doppelsträngige DNS (rcDNS [relaxed circular double stranded DNA]) mithilfe der HBV-Polymerase, einer multifunktionellen DNS-Polymerase, zu einem vollständigen, ringförmigen DNS-Doppelstrang ergänzt wird. Diese sogenannte cccDNS (covalently closed circular DNA) lagert sich mit Histonen und Nicht-Histon-Proteinen zu einem Minichromosom zusammen. Die cccDNS dient als Matrize für die Synthese mehrerer viraler Ribonukleinsäure(RNS)-Moleküle. Die subgenomischen RNS-Abschnitte werden für die Synthese viraler Proteine

Links zum Thema

http://www.dgvs.de/media/Leitlinie_Hepatitis_B_2011.pdf

Update 2010 der deutschen S3-Leitlinie

http://www.easl.eu/assets/application/files/b73c0da3c52fa1d_file.pdf

Leitlinie der European Association for the Study of the Liver von 2009

Prof. Dr. med. Jörg Petersen, Leberzentrum Hamburg, IFI Institut für Interdisziplinäre Medizin an der Asklepios Klinik St. Georg, Haus K, Lohmühlenstraße 5, 20099 Hamburg, E-Mail: petersen@ifi-medizin.de

Nur zum persönlichen Gebrauch
 © Deutscher Apotheker Verlag

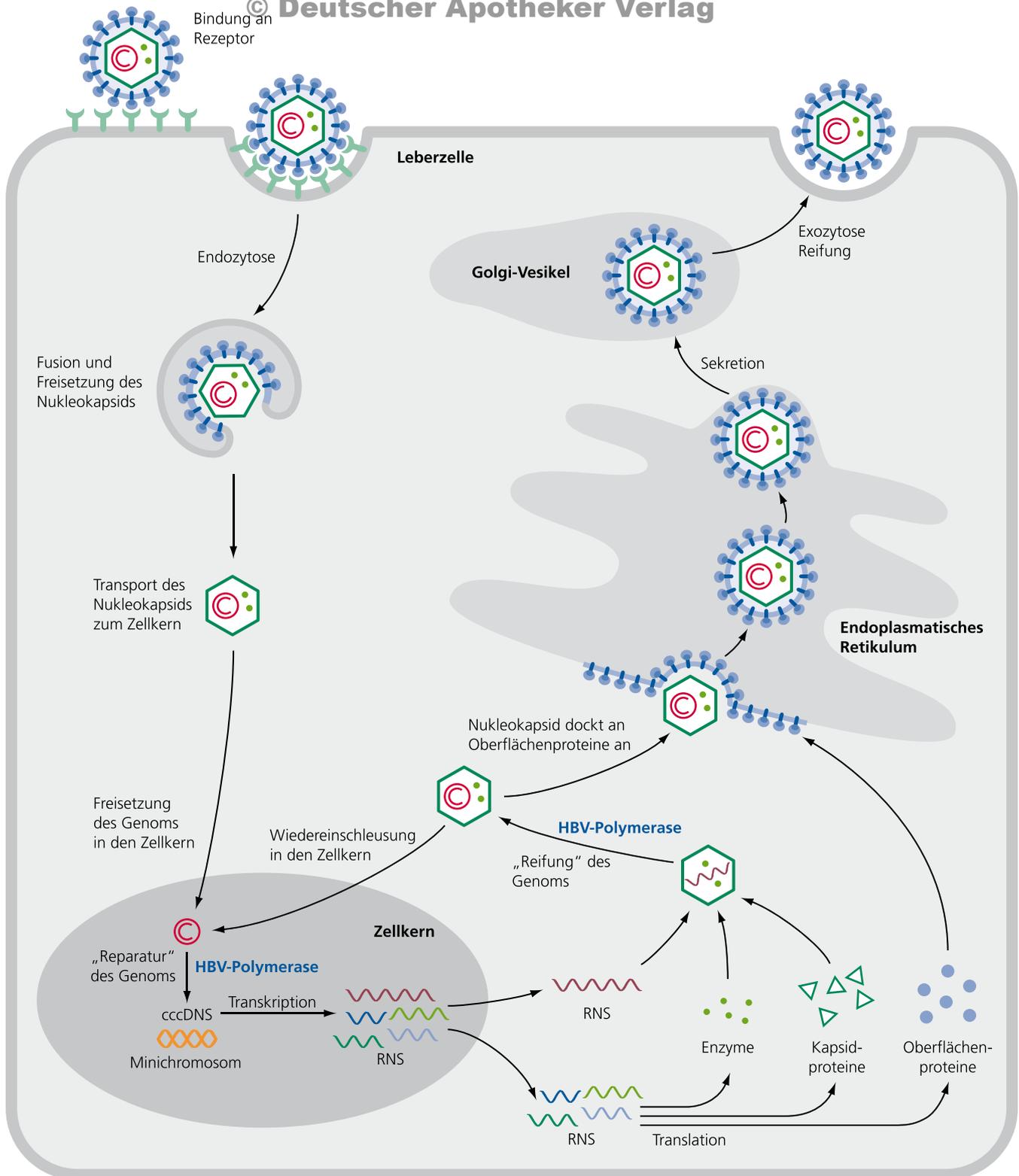


Abb. 1. Vermehrung des Hepatitis-B-Virus (Erläuterungen siehe Text) [nach 4]

(z. B. Strukturproteine, Enzyme) benötigt, während sich die progenomische RNS mit Kapsidproteinen zu Vorstufen neuer Viruspartikel zusammenlagert. Innerhalb dieser Partikel wird mithilfe der HBV-Polymerase, die auch die Funktion einer reversen Transcriptase hat, unter Zerstörung der RNS neue DNS gebildet. Die Kapside, die das Virus-Genom nach dieser Umwandlung wieder in seiner „ursprünglichen“ Form enthalten, können erneut in den Zellkern aufgenommen werden oder die Zelle nach einer Reifung im endoplasmatischen Re-

tikulum sowie in Golgi-Vesikeln als neue, behüllte Viruspartikel verlassen (Abb. 1).

Infektionswege

Das Hepatitis-B-Virus wird *parenteral* durch Kontakt mit infiziertem Blut oder anderen Körperflüssigkeiten übertragen; dabei muss die Hautbarriere überwunden werden. Typische Risikokonstellationen sind der i. v.-Drogenkonsum mit gemeinsamem Gebrauch von Kanülen oder Spritzen durch

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

mehrere Drogenkonsumenten („needle sharing“) sowie der Umgang mit HBV-Infizierten im stationären Bereich (nosokomiale Infektion). Weithin scheinen Tätowierungen und Piercing-Eingriffe mit dem Risiko einer Hepatitis-B-Infektion behaftet zu sein. Auch Bagatellverletzungen im häuslichen Umfeld, etwa durch Rasierer, Zahnbürsten oder Nagelscheren, die von mehreren Familienmitgliedern benutzt werden, scheinen für eine Infektion in Betracht zu kommen. Das Hepatitis-B-Virus wird ferner sehr effektiv durch *unge-schützten Geschlechtsverkehr* übertragen.

In Ländern mit hoher HBV-Prävalenz ist die *perinatale Übertragung* von der Mutter auf das Kind der häufigste Übertragungsweg.

Das Hepatitis-B-Virus ist verglichen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) und dem Hepatitis-C-Virus relativ unempfindlich gegenüber Umwelteinflüssen; es bleibt daher an Oberflächen etwa sieben Tage lang infektiös. Es ist eines der infektiösesten bekannten Viren überhaupt.

Natürlicher klinischer Verlauf

Bei gesunden, nicht immungeschwächten Erwachsenen verlaufen etwa 90 bis 95% aller Hepatitis-B-Infektionen inapparent oder als akute Hepatitis. Bei den meisten Infizierten klingen eventuell vorhandene Symptome anschließend vollständig ab, die Erkrankung heilt also *klinisch* aus. Dabei kommt es jedoch nie zur vollständigen Eliminierung des Virus aus dem Körper, da das Virus in Leberzellen (Hepatozyten) in Form eines sehr beständigen Minichromosoms überlebt.

Bei einem kleinen Teil der Infizierten, insbesondere bei Immungeschwächten (z. B. unter Therapie mit Immunsuppressiva oder Zytostatika, bei HIV-Infizierten), entwickelt sich jedoch eine chronische Hepatitis (**Glossar**). Die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine chronische Hepatitis entwickelt, ist weiterhin umso höher, je jünger die infizierte Person ist. So entwickelt sich bei praktisch allen neonatal erworbenen HBV-Infektionen eine chronische Hepatitis B.

Aus einer chronischen Hepatitis B kann sich infolge des ständigen Zyklus von Zellinfektion, Entzündung, Zelltod und hepatischer Regeneration über mehrere Jahrzehnte (etwa 20–30 Jahre) eine Leberzirrhose und/oder ein hepatozelluläres Karzinom (hepatocellular carcinoma, HCC) entwickeln. Eine Besonderheit des Hepatitis-B-Virus ist, dass eine Infektion auch ohne Ausbildung einer Leberzirrhose zu einem Karzinom führen kann.

Weltweit nimmt die Zahl der hepatozellulären Karzinome deutlich zu. Das HCC ist nach der Statistik der Weltgesundheitsorganisation (WHO) derzeit das weltweit fünfthäufigste Karzinom, und bei etwa zwei Drittel dieser Karzinome ist eine Hepatitis-B-Infektion die Ursache. Das Hepatitis-B-Virus wirkt zwar nur in geringem Maße direkt zytopathogen. Durch Integration in das Wirtsgenom kann das Virus jedoch zu somatischer Instabilität führen und mutagen wirken.

Unbehandelt zeigt sich unter den HBV-Infizierten ein buntes Bild von klinisch unauffälligen (inaktiven) Virusträgern bis hin zu Patienten mit Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom.

Glossar

Hepatitis-B-Virus-Infektion: Eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus kann eine Erkrankung verursachen oder aber klinisch und/oder biochemisch asymptomatisch verlaufen

Akute Hepatitis B: Einschränkung der Leberfunktion mit einem Anstieg der Transaminasen als Reaktion auf eine vor Kurzem erworbene Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus

Chronische Hepatitis B: Leberzellschädigung, die biochemisch und/oder histologisch nachweisbar ist und durch eine länger als sechs Monate bestehende Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus verursacht wird

Serologie

Für die Diagnostik und Verlaufskontrolle einer Hepatitis B werden neben anderen Untersuchungen (z. B. Ultraschalluntersuchung des Abdomens, Bestimmung von Leberenzymen) verschiedene Blutuntersuchungen auf Hepatitis-B-spezifische Parameter durchgeführt:

- **HBsAg:** das Oberflächen-Antigen des Hepatitis-B-Virus wird von infizierten Leberzellen ans Blut abgegeben. Ein Nachweis von HBsAg bedeutet, dass der Betroffene mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert ist.
- **Anti-HBs:** Antikörper gegen das HBV-Oberflächen-Antigen. Das Vorhandensein von HBsAg kann die Bildung von Antikörpern gegen HBsAg induzieren, so dass nach einer gewissen Zeit nur noch die Antikörper, aber nicht mehr das HBsAg nachgewiesen werden kann (Serokonversion). Bei einer akuten Hepatitis B geschieht dies innerhalb der ersten Monate nach der Primärinfektion, bei einer chronischen Hepatitis B dauert es wesentlich länger. Eine HBsAg/Anti-HBs-Serokonversion gilt als „serologische Ausheilung“. Da bei einer Impfung gegen Hepatitis B gezielt das HBsAg zugeführt wird, das die Bildung von Antikörpern gegen HBsAg induziert, kann die Bestimmung des Anti-HBs-Titers für die Kontrolle eines Impferfolgs verwendet werden. Wenn Antikörper gegen HBs nachgewiesen werden, liegt entweder eine ausgeheilte Hepatitis B vor oder der Betroffene wurde gegen Hepatitis B geimpft.
- **Anti-HBc:** Antikörper gegen das Kapsid-Antigen des Hepatitis-B-Virus (HBcAg). Da das Kapsid-Antigen von infizierten Zellen nicht an das Blut abgegeben wird, kann das Antigen selbst nicht nachgewiesen werden. Es induziert aber die Bildung von Antikörpern (Anti-HBc), die als Merkmal einer bestehenden (akuten oder chronischen) oder durchgemachten Hepatitis B gelten.
- **HBeAg:** das Hepatitis-B-e-Antigen („e“ für early) ist eine verkürzte Variante des Kapsid-Antigens (HBcAg). Es kann sich nicht zu Kapsiden zusammenlagern und wird von infizierten Leberzellen an das Blut abgegeben. Dort kann es in den ersten Monaten nach einer Infektion und während der hochreplikativen Phase einer chronischen Hepatitis B nachgewiesen werden.

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

- **Anti-HBe:** Antikörper gegen HBeAg. Ähnlich wie HBsAg induziert auch HBeAg die Bildung von Antikörpern, so dass es im Verlauf der Infektion zu einer Serokonversion kommen kann. Patienten, bei denen eine HBeAg/Anti-HBe-Serokonversion stattgefunden hat, haben eine bessere Langzeitprognose als Patienten, bei denen HBeAg nachgewiesen werden kann. In klinischen Studien und Therapieempfehlungen wird daher häufig zwischen HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten unterschieden.
- **HBV-DNS:** die DNS des Hepatitis-B-Virus kann im Blut mithilfe der Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) quantifiziert werden. Sie kann nachgewiesen werden, solange eine Virusreplikation stattfindet. Die Konzentration der Virus-DNS wird in verschiedenen Einheiten angegeben: als Anzahl der DNS-Kopien pro Milliliter (Kopien/ml) und als Internationale Einheiten pro Milliliter (I.E./ml). Dabei entsprechen etwa 5 Kopien einer Internationalen Einheit. Je höher der Wert ist, desto mehr Viruspartikel sind im Blut. Der Wert sagt also etwas über die Höhe der Virämie und damit über die Infektiosität aus. Bei chronisch Infizierten ohne Zeichen einer Leberschädigung ist die Wahrscheinlichkeit, eine Hepatitis B zu entwickeln, umso größer, je höher die Virämie ist.

Epidemiologie und Prävention

Weltweit sind nach Angaben der WHO 5 bis 7% der Weltbevölkerung, also etwa 400 Millionen Menschen, chronisch mit Hepatitis-B-Viren infiziert. Bei etwa 2 Milliarden Menschen kann eine durchgemachte oder noch bestehende Hepatitis-B-Infektion serologisch nachgewiesen werden. Damit zählt die Hepatitis B neben Malaria und Tuberkulose zu den drei häufigsten Infektionskrankheiten weltweit. In Nordwesteuropa sind zum Teil weniger als 0,1% der Bevölkerung, in Südosteuropa bis etwa 8% der Bevölkerung chronisch mit Hepatitis B infiziert.

In Deutschland sind etwa 0,5% der Bevölkerung chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus infiziert. Gemäß Infektionsschutzgesetz besteht in Deutschland für Labore und behandelnde Ärzte eine namentliche Meldepflicht bei Verdacht auf eine Hepatitis-B-Infektion und im Erkrankungsfall.

Die Verbreitung von Hepatitis-B-Viren wird in Deutschland in den nächsten Jahrzehnten voraussichtlich zurückgehen, da die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) seit 1996 für alle Säuglinge eine Impfung gegen Hepatitis B empfiehlt. Die eingesetzten Impfstoffe enthalten gentechnisch hergestelltes HBsAg. Bei Säuglingen werden meist Kombinationsimpfstoffe eingesetzt (z.B. Infanrix® hexa). Für Säuglinge und Kleinkinder sind im Impfkalendar der STIKO insgesamt vier Impfdosen vorgesehen, und zwar im Alter von 2, 3, 4 und 11–14 Monaten. Das Standardschema für eine Grundimmunisierung bei Erwachsenen umfasst drei Impfdosen: die erste Dosis wird am Termin der Wahl verabreicht, die zweite Dosis einen Monat später und die dritte Impfung sechs Monate nach der ersten Dosis; abweichende Schemata sind möglich.

2005 hatten etwa 80% der Schulanfänger eine komplette Grundimmunisierung, unter den Kindern mit Impfpass betrug

der Anteil derer mit kompletter Grundimmunisierung sogar 89%. Durch vermehrte Migration aus Regionen mit hoher HBV-Prävalenz könnte der Rückgang der HBV-Verbreitung jedoch etwas verlangsamt werden.

Prävention**Wer soll gegen Hepatitis B geimpft werden?**

Entsprechend der S3-Leitlinie und den Empfehlungen der STIKO [8] sollen

- alle Säuglinge ab dem vollendeten 2. Lebensmonat,
- alle noch nicht geimpften Kinder und Jugendlichen bis zum vollendeten 17. Lebensjahr, nach Möglichkeit vor Beginn der Pubertät, sowie
- alle in der Indikationsliste der STIKO aufgeführten Personen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko (**Tab. 1**) gegen Hepatitis B geimpft werden (A). Ziel der Impfempfehlungen ist heute die Durchimpfung der gesamten Bevölkerung, da eine ausschließliche Impfung nur bei Risikogruppen

Tab. 1. Personen, bei denen eine Impfung gegen Hepatitis B aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlen wird [8]

Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • mit chronischer Nierenkrankheit (Dialyse) • mit Leberkrankheit oder Krankheit mit Leberbeteiligung • mit häufiger Übertragung von Blut oder Blutbestandteilen (z. B. Hämophile) • vor einem ausgedehnten chirurgischen Eingriff (z. B. unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine) • HIV-Positive
Personen, die mit HBsAg-Trägern in der Familie oder Wohngemeinschaft in Kontakt kommen
Personen mit Sexualkontakt zu HBsAg-Trägern, Personen mit einem Sexualverhalten mit hoher Infektionsgefährdung
Personen mit Drogenabhängigkeit oder längerem Gefängnisaufenthalt
Personen, die durch Kontakt mit HBsAg-Trägern in einer Gemeinschaft (Kindergärten, Kinderheime, Pflegestätten, Schulklassen, Spielgemeinschaften) gefährdet sind
Patienten in psychiatrischen Einrichtungen oder Bewohner vergleichbarer Fürsorgeeinrichtungen für Menschen mit Verhaltensstörungen oder Zerebralschädigung sowie Personen in Behindertenwerkstätten
Personen im Gesundheitsdienst (inklusive Labor und technischer Reinigungs-/Rettungsdienst) sowie Personal von psychiatrischen Einrichtungen, Fürsorgeeinrichtungen, Behindertenwerkstätten und Asylbewerberheimen
Durch Kontakt mit infiziertem Blut oder infizierten Körperflüssigkeiten Gefährdete, Auszubildende und Studenten
Personen mit möglichem Kontakt mit infiziertem Blut oder infizierten Körperflüssigkeiten (Gefährdungsbeurteilung durchführen), z. B. Müllentsorger, Personen mit industriellem Umgang mit Blut(produkten), ehrenamtliche Ersthelfer, Polizisten, Sozialarbeiter, (Gefängnis-)Personal mit Kontakt zu Drogenabhängigen
Reisende in Regionen mit hoher Hepatitis-B-Prävalenz bei Langzeitaufenthalt mit engem Kontakt zu Einheimischen
Personen mit Verletzungen durch möglicherweise HBV-haltige Gegenstände (z. B. Nadelstich)
Neugeborene HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status
HBsAg: Oberflächen-Antigen des Hepatitis-B-Virus

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

die Hepatitis-B-Inzidenz nicht deutlich senkte. Die Empfehlung zur Standardimpfung ist in Deutschland auf die ersten 18 Lebensjahre beschränkt, weil sich die öffentlichen und privaten Krankenkassen nur bei Kindern und Jugendlichen zur Finanzierung der generellen Impfung bereit erklärten. Gegenwärtig ist es daher von besonderer Wichtigkeit, darüber hinaus wenigstens diejenigen Erwachsenen zu impfen, die ein *erhöhtes Hepatitis-B-Risiko* haben (Indikationsliste der STIKO, **Tab. 1**). Die Kosten für die Impfung Erwachsener mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko werden von den Krankenkassen bzw. im Falle einer beruflichen Gefährdung vom Arbeitgeber getragen.

Wann sollte gegen Hepatitis B geimpft werden?

Nach den Empfehlungen der S3-Leitlinie sollte die Impfung zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt werden (B):

- bei Säuglingen ab dem vollendeten 2. Lebensmonat
- bei noch nicht geimpften Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 17. Lebensjahr, möglichst vor Beginn der Pubertät
- bei Hepatitis-B-gefährdetem Personal im Gesundheits- und Rettungsdienst vor Aufnahme der Berufsausbildung
- bei Studierenden der Medizin oder Zahnmedizin vor Beginn des Studiums bzw. des Krankenpflegediensts
- bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit
- bei HIV-Infizierten möglichst frühzeitig nach Erstdiagnose der HIV-Infektion
- bei Patienten mit geplanter Transplantation vor Durchführung des Eingriffs
- bei Patienten in psychiatrischen Einrichtungen, Bewohnern von Fürsorgeeinrichtungen für Zerebralgeschädigte und bei Personen mit Verhaltensstörungen vor Aufnahme in die entsprechende Einrichtung
- bei Neugeborenen HBsAg-positiver Mütter oder von Müttern mit unbekanntem HBsAg-Status innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt (Postexposition prophylaxe)
- bei Personen nach Verletzungen mit möglicherweise erregerehaltigen Gegenständen so bald wie möglich, aber innerhalb von 48 Stunden (Postexposition prophylaxe)
- bei allen anderen Personen zum Zeitpunkt ihrer Zuordnung zu einer Risikogruppe

Muss vor einer Hepatitis-B-Impfung getestet werden, ob bereits ein Kontakt mit dem Hepatitis-B-Virus stattgefunden hat?

Eine Testung auf Hepatitis-B-Marker vor der Impfung ist aus medizinischen Gründen nicht notwendig. Eine Untersuchung auf *Antikörper gegen das Kapsid-Antigen* (Anti-HBc) kann bei Angehörigen von Risikogruppen (**Tab. 1**) sinnvoll sein, wenn das erhöhte Risiko schon seit längerer Zeit (Jahre) besteht (Empfehlung der S3-Leitlinie, C).

Muss nach einer Hepatitis-B-Impfung getestet werden, ob die Impfung erfolgreich war?

Bei Impfungen, die keiner spezifischen Risikogruppe angehören, gesund und jünger als 40 Jahre als sind, ist eine

Erfolgskontrolle nach der Impfung nicht notwendig (Empfehlungen der S3-Leitlinie, B). Eine Testung auf *Antikörper gegen das Oberflächen-Antigen* (Anti-HBs) sollte aber bei allen Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko (**Tab. 1**), bei immunkompromittierten Menschen (z. B. HIV-Infizierte) sowie unter Umständen bei Personen über 40 Jahren durchgeführt werden (Empfehlung der S3-Leitlinie, B).

Ist nach erfolgreicher Impfung gegen Hepatitis B eine Auffrischungsimpfung notwendig?

Nach erfolgreicher Grundimmunisierung besteht ein Impfschutz für wenigstens 15 Jahre. Vor Ablauf dieser Zeit ist eine Auffrischungsimpfung im Allgemeinen nicht notwendig. Bei Menschen mit erhöhtem Hepatitis-B-Risiko (z. B. medizinisches Personal) wird jedoch aus Sicherheitsgründen eine Auffrischungsimpfung nach 10 Jahren empfohlen (Empfehlung der S3-Leitlinie, B).

Wie geht man bei ausbleibendem oder geringem Ansprechen auf eine Impfung gegen Hepatitis B vor?

Personen, deren Anti-HBs-Konzentration vier bis acht Wochen nach der Grundimmunisierung weniger als 10 I. E./l beträgt („Nonresponder“), sollten entsprechend den Empfehlungen der STIKO bis zu drei zusätzliche Impfungen im Abstand von ein bis drei Monaten erhalten (Empfehlung der S3-Leitlinie, B).

Personen, deren Anti-HBs-Konzentration vier bis acht Wochen nach der Grundimmunisierung zwischen 10 und 99 I. E./l beträgt („Lowresponder“) sollten entsprechend den Empfehlungen der STIKO eine sofortige Wiederimpfung erhalten; der Anti-HBs-Titer sollte vier bis acht Wochen danach erneut bestimmt werden (Empfehlung der S3-Leitlinie, B).

Was ist bei der Impfung von Immungeschwächten und Dialysepatienten zu beachten?

Bei Immunsupprimierten ist die Gabe einer höheren Dosis des Impfstoffs (z. B. doppelte Dosis) generell sinnvoll. Bei diesen Patienten ist darüber hinaus eine Kontrolle des Impferfolgs angezeigt: besteht ein erhöhtes Hepatitis-B-Risiko, sollte die Anti-HBs-Konzentration jährlich untersucht werden. Bei Absinken der Anti-HBs-Konzentration auf Werte unter 10 I. E./l ist eine Auffrischungsimpfung indiziert (Empfehlungen der S3-Leitlinie, B).

Bei HIV-Infizierten hängt das Vorgehen vom Immunstatus ab. Ist die Funktion des Immunsystems noch intakt, sollten die Patienten normal geimpft werden; bei HIV-Patienten mit Immundefekt ist dagegen die Verwendung einer höheren Dosis sinnvoll. Der Impferfolg sollte bei HIV-Infizierten in

Es stand in der MMP

Infektionen mit humanen Immundefizienzviren
Teil 1: Erreger, Epidemiologie und Krankheitsbilder
Med Monatsschr Pharm 2011;34:190–8.

Infektionen mit humanen Immundefizienzviren
Teil 2: Antiretrovirale Antiinfektiva, Therapie und Diagnostik
Med Monatsschr Pharm 2011;34:234–44.

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

jedem Fall kontrolliert werden. Bei Patienten mit intaktem Immunsystem, die nicht auf die Impfung ansprechen, sollten direkt im Anschluss weitere Impfungen durchgeführt werden. Bei HIV-infizierten Nonrespondern mit Immundefekt sollte eine erneute Impfung dagegen erst nach Einleitung einer anti-retroviralen Therapie und einer Verbesserung der Zahl der CD4-positiven Zellen sowie einer Abnahme der Viruslast versucht werden (Empfehlungen der S3-Leitlinie, B).

Bei Dialysepatienten ist ebenfalls die Gabe einer erhöhten Dosis (doppelte Dosis bzw. Dialyседosis) sinnvoll (Empfehlung der S3-Leitlinie, B); bei Nichtansprechen auf die Grundimmunisierung kann bei Dialysepatienten eine intradermale Impfung mit mehrfachen kleinen Dosen erwogen werden (Empfehlung der S3-Leitlinie, C).

Welche Vorsichtsmaßnahmen gelten für medizinisches und Apothekenpersonal, um eine HBV-Übertragung zu vermeiden?

Medizinisches Personal ist gemäß § 15 Biostoff-Verordnung bei einer Eingangsuntersuchung auf HBsAg, Anti-HBc und Anti-HBs zu untersuchen. Bei fehlender Immunität ist eine aktive Impfung gegen Hepatitis B zu veranlassen. Personen, die sich weigern, ihren HBV-Status überprüfen zu lassen, oder die eine Impfung gegen Hepatitis B ablehnen und nicht immun sind, dürfen Tätigkeiten, bei denen die Gefahr einer Übertragung von Hepatitis-B-Viren besteht, nicht ausüben.

Da auch in *Apotheken* prinzipiell die Gefahr einer Übertragung von HBV besteht (z. B. bei der Durchführung von Blutzuckermessungen oder wenn Kunden Fragen zu mitgebrachten Insulinpens/Stechhilfen haben), ist eine Impfung gegen Hepatitis B sowie eine Kontrolle des Impferfolgs für Apothekenpersonal sinnvoll. Die Ablehnung einer angebotenen Impfung ist jedoch allein kein Grund für gesundheitliche Bedenken gegen die Tätigkeit in der Apotheke (Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge). Kosten für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen und Schutzimpfungen dürfen nicht den Mitarbeitern auferlegt werden, sondern sind vom Arbeitgeber zu tragen (Arbeitsschutzgesetz § 3 Abs. 3). Bei Personen, die bereits eine HBV-Infektion haben, ist eine Impfung wirkungslos. Welche Tätigkeiten von *HBV-Trägern im medizinischen Bereich* ausgeübt werden dürfen, regeln die Empfehlungen der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) zur „Prävention der nosokomialen Übertragung von Hepatitis B Virus (HBV) und Hepatitis C Virus (HCV) durch im Gesundheitswesen Tätige“. Danach sind bei einer HBV-DNS-Konzentration < 200 I. E./ml in der Regel keine Einschränkungen oder besondere Sicherheitsmaßnahmen erforderlich; die Virämie muss jedoch engmaschig kontrolliert werden (im ersten Jahr alle drei Monate, danach bei konstant niedrigen oder negativen Werten jährlich

sowie bei möglicher Immundefizienz). Bei höherer Virämie entscheidet eine Kommission darüber, welche Tätigkeiten vertretbar sind. Dies gilt in ähnlicher Weise auch für Auszubildende in Medizinberufen und für Studenten der Medizin oder Zahnmedizin.

Wie ist bei nicht gegen Hepatitis B Geimpften im Fall eines Kontakts mit HBV-haltigem Material zu verfahren?

Nach Viruskontakt sollte so früh wie möglich innerhalb von 48 Stunden eine aktive und eine passive Immunisierung erfolgen (Empfehlung der S3-Leitlinie, B).

Auch nach Ablauf von 48 Stunden kann noch eine passive Immunisierung durchgeführt werden, allerdings mit geringerer Erfolgsrate.

Therapie der Hepatitis B

Was sind die Ziele in der Therapie der Hepatitis B?

Da das Genom des Hepatitis-B-Virus im Zellkern infizierter Hepatozyten sehr stabil als Minichromosom vorliegt, ist eine Eradikation des Virus mit den heute zur Verfügung stehenden Wirkstoffen unmöglich. Selbst nach klinischer Heilung mit Ausbildung von Antikörpern gegen das Oberflächen-Antigen verbleiben replikationsfähige cccDNS-Viruskopien in Leberzellen. Diese können noch Jahrzehnte nach der Erstinfektion eine Reaktivierung einer Hepatitis verursachen, wenn das Immunsystem geschwächt ist.

Die Hauptziele in der Therapie der Hepatitis B sind daher die Verzögerung der Krankheitsprogression und die Verbesserung der Leberhistologie.

Mit der Einführung einiger neuer, direkt antiviral wirkender Substanzen wie den Nukleosidanaloga (HBV-Polymerasehemmern) Entecavir (Baraclude®), Telbivudin (Sebivo®) und Tenofovir (Viread®) und der Zulassungserweiterung des pegylierten Interferon alfa 2a (Pegasys®) für die Therapie der Hepatitis B ist vorerst die Welle neuer Arzneimittel für die Therapie der Hepatitis B beendet. Derzeit befindet sich kein Wirkstoff gegen Hepatitis B in der klinischen Phase-III-Prüfung, so dass in den nächsten 10 Jahren voraussichtlich kein neues Arzneimittel gegen die Hepatitis B zugelassen werden wird. Ein rationaler und sehr sorgsamer Umgang mit den derzeit verfügbaren und (noch) potenten Wirkstoffen ist daher unumgänglich.

Hinsichtlich des viralen Replikationszyklus (**Abb. 1**) sind drei Aspekte praxisrelevant:

- Der Mechanismus, wie das Virus in Hepatozyten eindringt, ist noch immer unbekannt.
- Es gibt derzeit keine Wirkstoffe, die das Eindringen und Einnisten des Virus in die Leberzelle und ihren Zellkern gezielt verhindern können.
- Die Virusreplikation und die Synthese der Virus-Hüllproteine (z. B. HBsAg) sind voneinander getrennte Prozesse mit eigenen Promotoren und eigenen Messenger-Ribonukleinsäuren (mRNS). Eine Quantifizierung von HBsAg zur möglichen Abschätzung eines zukünftigen Therapieerfolgs kann daher nur als sehr indirekter Surrogatparameter gelten [4].

Link zum Thema

<http://www.bgw-online.de>

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW)

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

Das vordringliche klinische Ziel bleibt daher auch weiterhin die Verhinderung der Progression der Lebererkrankung mit ihren Komplikationen Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom. Erfreuliche Daten der jüngsten Zeit zeigen aber auch, dass durch eine konsequente langjährige medikamentöse Therapie mit Nukleos(t)idanaloga sogar eine gewisse Fibroseregression möglich erscheint [5].

Schon vor Jahren konnte gezeigt werden, dass durch eine Therapie mit Interferon alfa in einigen Fällen eine HBsAg- oder HBeAg-Serokonversion erzielt und die Langzeitprognose für Patienten verbessert werden konnte.

Wichtig für den klinischen Alltag ist die Beobachtung, dass Patienten, die bereits eine Zirrhose ausgebildet haben, trotz erfolgreicher medikamentöser Therapie ein erhöhtes Leberkarzinomrisiko haben. Sie müssen daher besonders überwacht werden.

Für den klinischen Alltag lauten die Therapieziele:

- HBsAg-Verlust (ideales Ziel)
- HBeAg-Serokonversion (nur bei HBeAg-positiven Patienten)
- Dauerhafte Unterdrückung der HBV-DNS im Blut

Entscheidend für den Erfolg einer Behandlung ist die richtige Auswahl der Arzneimittel. Für die Therapie der chronischen Hepatitis B stehen momentan die in **Tabelle 2** aufgeführten Arzneimittel zur Verfügung.

Welche Patienten sollten therapiert werden?

Bei allen Patienten, bei denen HBsAg nachgewiesen werden kann, sollte zunächst geklärt werden, ob es sich um eine akute oder eine chronische Hepatitis-B-Virus-Infektion handelt (**Abb. 2**).

Tab. 2. Arzneimittel, die für die Behandlung der chronischen Hepatitis B zugelassen sind (Stand 15.02.2011)

Wirkstoffklasse	Dosierung
Wirkstoff (Fertigarzneimittel)	
Interferone	
Pegyliertes Interferon alfa-2a (Pegasys®)	180 µg 1-mal wöchentlich für maximal 48 Wochen
Interferon alfa-2a (Roferon®)	2,5–5 Mio. I.E./m ² KOF 3-mal wöchentlich für 4–6 Monate
Interferon alfa-2b (Intron A®)	5–10 Mio. I.E. 3-mal wöchentlich für 4–6 Monate
Nukleosidanaloga	
Lamivudin (Zeffix®)	100 mg 1-mal täglich
Entecavir (Baraclude®)	0,5 mg 1-mal täglich (therapie-naive Patienten), 1 mg 1-mal täglich bei Lamivudin-Resistenz
Telbivudin (Sebivo®)	600 mg 1-mal täglich
Nukleotidanaloga	
Adefovirdipivoxil (Hepsera®)	10 mg 1-mal täglich
Tenofoviridisoproxil (Viread®)	245 mg 1-mal täglich

KOF: Körperoberfläche, I.E.: Internationale Einheiten, Mio.: Millionen

Akute Hepatitis B. Wegen der hohen Spontanheilungsrate ist eine Therapie mit den aktuell verfügbaren antiviralen Arzneimitteln bei erwachsenen Patienten mit akuter HBV-Infektion außerhalb von klinischen Studien nicht indiziert (Empfehlung der S3-Leitlinie, A). Bei den ersten Anzeichen einer *Einschränkung der Leberfunktion*, etwa einer verminderten Synthese von Gerinnungsfaktoren mit Verlängerung der Prothrombinzeit, sowie bei *schweren oder fulminanten Verläufen* sollte dagegen eine antivirale Therapie mit einem Nukleos(t)idanaloga durchgeführt werden. In diesen Fällen

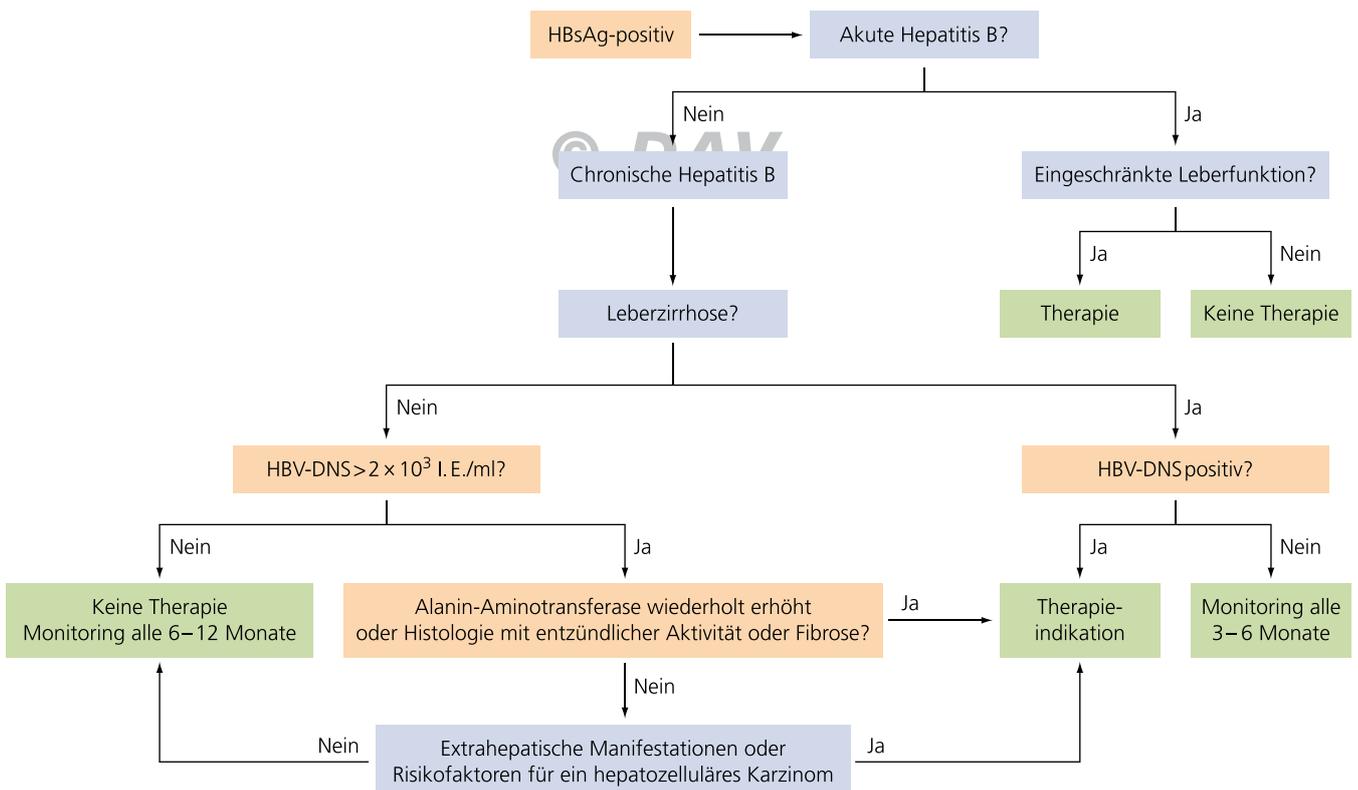


Abb. 2. Indikationen zur Therapie einer Hepatitis B [3]

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

ist außerdem eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem Transplantationszentrum sinnvoll (Empfehlung der S3-Leitlinie, B).

Chronische Hepatitis B. Bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion (Nachweis von HBsAg über mehr als 6 Monate), ist zunächst zu prüfen, ob der Patient eine Leberzirrhose aufweist oder nicht. Patienten *mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose* benötigen eine konsequente antivirale Therapie, wenn eine Virämie nachgewiesen werden kann (Empfehlung der S3-Leitlinie, B). Bei Patienten *ohne Leberzirrhose* werden bei der Indikationsstellung in erster Linie die Konzentration der Virus-DNS im Serum als Maß für die Virusreplikation, der Entzündungs- und Fibrosestatus in der Biopsie sowie die Konzentration der Transaminasen im Serum berücksichtigt (Empfehlung der S3-Leitlinie, B, **Abb. 2**). Wichtig ist, dass bei diesen Patienten jegliche wiederholte Erhöhung der Transaminasewerte über den Normalwert als Therapieindikation ausreicht.

Asymptomatische HBV-Infizierte. Bei Patienten ohne Zeichen einer entzündlichen Aktivität in der Histologie und mit normalen Transaminasewerten, aber sehr hoher Viruslast (sogenannte hochvirämische HBsAg-Träger) ist eine Therapie nicht zwingend indiziert. Allerdings kann im Einzelfall eine Therapie begründet werden, etwa wenn noch andere Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom (z. B. Diabetes mellitus, Adipositas, Alkoholkonsum) vorliegen.

Therapie aufgrund beruflicher oder sozialer Aspekte. In Einzelfällen können berufliche und soziale Aspekte (z. B. Berufsverbot bei Bestehen einer HBV-Replikation, Prävention einer Übertragung bei häufig wechselnden Sexualpartnern) eine antivirale Therapie begründen (Empfehlung der S3-Leitlinie, C). In diesen Fällen ist eine individuelle Abwägung, meist unter Hinzuziehung einer Kommission oder eines Gutachters, notwendig.

Extrahepatische Manifestationen einer HBV-Infektion. Im Rahmen einer chronischen HBV-Infektion kann es durch Ablagerung zirkulierender Hepatitis-B-Antigen/Antikörper-immunkomplexe zu extrahepatischen Komplikationen kommen, die sich in Form von Arthralgien, Vaskulitiden oder einer Immunkomplexnephritis äußern [9]. Derartige Komplikationen und andere extrahepatische Manifestationen einer Hepatitis-B-Infektion können in Einzelfällen eine antivirale Therapie begründen (Empfehlung der S3-Leitlinie, C).

Therapie mit Interferon alfa

Die ersten Wirkstoffe, die für die Behandlung der *chronischen Hepatitis B* eingesetzt wurden, waren Alpha-Interferone. Sie gelten als Standardtherapie, an der neue Wirkstoffe gemessen werden. Alpha-Interferone wirken immunmodulatorisch und direkt antiviral [9].

Da Interferone Proteine sind, müssen sie parenteral appliziert werden. Durch Kopplung eines Polyethylenglykols (PEG) an das Interferon-alfa-Molekül konnte die Wirkungsdauer verlängert werden. Vorteil des „pegylierten“ Interferons gegenüber herkömmlichen Interferonen ist, dass es seltener appliziert werden muss (nur noch 1-mal pro Woche anstatt 3-mal wöchentlich), was sich positiv auf die Compliance der

Patienten auswirkt und den Wirkspiegel (AUC, area under the curve) stabilisiert.

Der Hauptvorteil einer Interferontherapie gegenüber einer Therapie mit Nukleosid- oder Nukleotidanaloga ist die begrenzte Therapiedauer: Alpha-Interferone werden derzeit maximal ein Jahr lang gegeben, während Nukleos(t)idanaloga meist als Dauertherapie eingenommen werden. Ziel einer Interferon-Therapie ist ein dauerhafter, also auch nach Absetzen der Medikation anhaltender Therapieerfolg. Ein Nachteil der Therapie mit Interferon alfa sind die Nebenwirkungen, obwohl die Interferone von Patienten mit Hepatitis B im Allgemeinen deutlich besser vertragen werden als von Patienten mit Hepatitis C, die zusätzlich mit Ribavirin (z. B. Rebetol®, Copegus®) behandelt werden. Durch eine (Mono-)Therapie mit Interferon alfa kann etwa einem Drittel der Patienten mit chronischer Hepatitis B langfristig geholfen werden.

Nebenwirkungen. Frühe Nebenwirkungen des Interferon alfa treten unter Umständen schon wenige Stunden nach der ersten subkutanen Injektion auf, während späte Nebenwirkungen sich noch Monate nach Einleitung der Therapie einstellen können.

Zu den frühen Nebenwirkungen der Interferone zählen vor allem grippeartige Beschwerden wie Kopf-, Muskel- und Gliederschmerzen sowie Fieber. Sie werden von den Patienten oft intensiv empfunden, weshalb die Patienten noch vor Applikation der ersten Dosis auf diese Nebenwirkungen vorbereitet werden müssen. Auch Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie, Leukopenie) können sich in den ersten Wochen einstellen, nach etwa sechs bis acht Wochen ist meist kein weiterer Abfall zu verzeichnen.

Weitere häufige Nebenwirkungen sind

- Appetit- und Gewichtsverlust,
- dermatologische Nebenwirkungen (vor allem Trockenheit von Haut und Schleimhäuten),
- lokale Reaktionen an der Injektionsstelle,
- eine reversible Alopezie (meist stärker nach mehrmonatiger Therapie und bei Frauen) sowie
- Schilddrüsenfunktionsstörungen.

Psychiatrische Nebenwirkungen wie Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen und Schlaflosigkeit sind ebenfalls häufig, sie können unter einer Therapie mit Interferon zu jeder Zeit auftreten. Depressive Episoden können sich in unterschiedlicher Intensität manifestieren und eine antidepressive Medikation erfordern. Allerdings sind psychiatrische Nebenwirkungen unter der bei Hepatitis B eingesetzten Interferon-Monotherapie deutlich seltener als unter der bei der Hepatitis C eingesetzten Kombination eines Interferons mit Ribavirin.

Unter einer Therapie mit Interferon alfa kann die Berufsfähigkeit eingeschränkt sein, wobei das Ausmaß der Einschränkung interindividuell stark variiert. Da unter der Therapie durchaus mit (wiederholten) Arbeitsausfällen zu rechnen ist, muss der Therapiebeginn gut geplant werden. Die Belastungen sind häufig schwer objektivierbar, so dass der persönlichen Einschätzung des Patienten hinsichtlich seiner Arbeitsfähigkeit entscheidende Bedeutung zukommt. Eine befristete Krankschreibung für zwei bis vier Wochen mit nachfolgendem Arbeitsversuch kann sich als sinnvolle

Infokasten: Klassifikation der Leberzirrhose [9]

Eine Leberzirrhose kann in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Hierfür wird üblicherweise die Child-Pugh-Klassifikation verwendet. Zur Ermittlung des Child-Pugh-Scores werden jeweils 1 bis 3 Punkte vergeben für den Serumbilirubin Spiegel, den Serumalbumin Spiegel, die Prothrombinzeit, einen Aszites (Flüssigkeit in der Bauchhöhle) sowie eine hepatische Enzephalopathie. Diese Punkte werden addiert, so dass sich eine Summe von 5 bis 15 Punkten ergibt. Eine Summe von 5 bis 6 Punkten entspricht der Child-Pugh-Klasse A, 7 bis 9 Punkte entsprechen Klasse B und ≥ 10 Punkte der Klasse C. Während die Leberzirrhose im Stadium A noch kompensiert wird, liegt in den Stadien B und C eine dekomensierte Leberzirrhose vor.

Strategie erweisen. Vorsicht ist grundsätzlich angezeigt beim Führen von Maschinen und Fahrzeugen, bei Tätigkeiten in gefährlichen Situationen sowie bei Schichtarbeit.

Empfehlungen. In der S3-Leitlinie werden zum Einsatz von Alpha-Interferonen folgende Empfehlungen gegeben: (PEG-)Interferon alfa kann zur primären Behandlung einer chronischen Hepatitis B bei HBeAg-positiven und HBeAg-negativen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung (Leberzirrhose maximal Child-Pugh A, **Infokasten**) eingesetzt werden, dabei sind Nebenwirkungen und Kontraindikationen (**Tab. 3**) zu beachten (A). Aufgrund der mindestens äquivalenten Ansprechrate, aber einer patientenfreundlicheren Applikation ist die Therapie mit PEG-Interferon alfa 2a dem Standard-Interferon alfa vorzuziehen (C). Faktoren, die besonders für eine Interferon-Therapie sprechen, sind in **Tab. 4** zusammengefasst.

Therapie mit Nucleosid- und Nucleotidanaloga

Der erste Wirkstoff aus der Gruppe der Nucleosidanaloga, das für die Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen wurde, war Lamivudin (Zeffix®), das schon länger zur Therapie der HIV-Infektion eingesetzt wird. Lamivudin wird in die Zellen aufgenommen und mehrfach phosphoryliert; die eigentliche Wirkform ist Lamivudintriphosphat. Das Triphosphat ist nicht nur ein Substrat der reversen Transcriptase des HI-Virus, sondern auch der multifunktionellen Hepatitis-B-DNS-Polymerase. Es wird anstelle der natürlichen Nucleotide in die wachsende DNS-Kette eingebaut, wodurch es zu einem Kettenabbruch kommt. Somit wird die Bildung weiterer viraler DNS blockiert und die Replikation des Hepatitis-B-Virus gehemmt. Ein Nachteil der Therapie mit Lamivudin ist die rasche Resistenzentwicklung. In den folgenden Jahren wurde daher eine ganze Reihe weiterer Nucleosid- und Nucleotidanaloga untersucht, darunter auch Wirkstoffe, die speziell für die Behandlung der Hepatitis B entwickelt wurden. Mittlerweile sind in Deutschland fünf Wirkstoffe aus der Gruppe der Nucleos(t)idanaloga für die Therapie der chronischen Hepatitis B zugelassen (**Tab. 2**).

Nucleos(t)idanaloga kommen bei einer Hepatitis B dann zum Einsatz, wenn eine Interferon-Therapie nicht möglich oder nicht sinnvoll ist. Wenn eine Therapie mit einem

Tab. 3. Kontraindikationen für den Einsatz von (pegyliertem) Interferon alfa (Auswahl) [3, Fachinformation]

Schwangerschaft und Stillzeit
Fortgeschrittene oder dekompensierte Leberzirrhose (Child-Pugh B und C)
Schwere vorbestehende Herzerkrankungen
Autoimmunerkrankungen

Tab. 4. Faktoren, die für eine erfolgreiche Therapie mit (pegyliertem) Interferon alfa sprechen [3]

Infektion mit dem HBV-Genotyp A
Niedrige Viruslast (HBV-DNS $< 2 \times 10^5$ I. E./ml bzw. $< 10^6$ Kopien/ml)
Stark erhöhte Transaminasewerte: mindestens zweifach erhöht (ideal: mindestens fünffach erhöht)
Keine Vorbehandlung

HBV: Hepatitis-B-Virus, I. E. Internationale Einheiten

Nucleos(t)idanaloga begonnen wird, sollten das Stadium der Lebererkrankung (Vorliegen einer Leberzirrhose), die Höhe der HBV-Virämie und eventuelle Vortherapien immer mitberücksichtigt werden (Empfehlung der S3-Leitlinie, B, **Abb. 3**). Liegt eine Leberzirrhose vor, ist ein Wirkstoff zu bevorzugen, bei dem die Resistenzentwicklung erschwert ist, da ein virologisches Therapieversagen bei Patienten mit Leberzirrhose mit einem verringerten Überleben assoziiert ist. Als Wirkstoffe mit hoher Resistenzbarriere gelten derzeit Entecavir (Baraclude®) und Tenofovir (Viread®). Auch bei Patienten mit einer Viruslast $> 10^6$ I. E./ml sollten derartige Wirkstoffe bevorzugt werden (Empfehlungen der S3-Leitlinie, B).

Die Kenntnis der antiviralen Aktivität, der Resistenzbarriere und des Resistenzprofils der verfügbaren oralen antiviralen Arzneimittel ist Voraussetzung für den rationalen Einsatz eines Nucleos(t)idanalogs (Empfehlung der S3-Leitlinie, C). Die Selektion resistenter Virusvarianten sollte vermieden werden.

Verlaufskontrollen. Wenn eine Therapie mit einem Nucleos(t)idanaloga begonnen wird, wird eine quantitative Bestimmung der HBV-DNS nach vier und zwölf Wochen, anschließend alle drei Monate empfohlen; für eine Kontrolle der Alanin-Aminotransferase (ALT) wird ein Intervall von drei Monaten empfohlen (Empfehlungen der S3-Leitlinie, B). Daneben können weitere Untersuchungen erforderlich sein (z. B. HBeAg, Anti-HBe, HBsAg, Anti-HBs, Kontrollen auf Nebenwirkungen der eingesetzten Wirkstoffe).

Dauer der Therapie mit Nucleos(t)idanaloga. Eine antivirale Therapie mit Nucleos(t)idanaloga ist zunächst dauerhaft durchzuführen. Bei *HBeAg-positiven Patienten* sollte die Therapie nach erfolgter HBe-Serokonversion für mindestens sechs, besser jedoch für zwölf Monate weitergeführt werden (Empfehlung der S3-Leitlinie, A). In jüngster Zeit wurde die Eignung einer HBe-Serokonversion durch Nucleos(t)idanaloga als Kriterium für die Therapiedauer jedoch von einigen Autoren infrage gestellt. Es scheint, dass eine Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBe unter Nucleos(t)idanaloga weniger beständig ist als eine HBeAg/Anti-HBe-Serokonversion, die durch eine Therapie mit pegyliertem Interferon erreicht wird [6].

Bei *HBeAg-negativen Patienten* ist die Dauer einer Therapie mit Nucleos(t)idanaloga bislang nicht genau definiert; in der

Nur zum persönlichen Gebrauch © Deutscher Apotheker Verlag

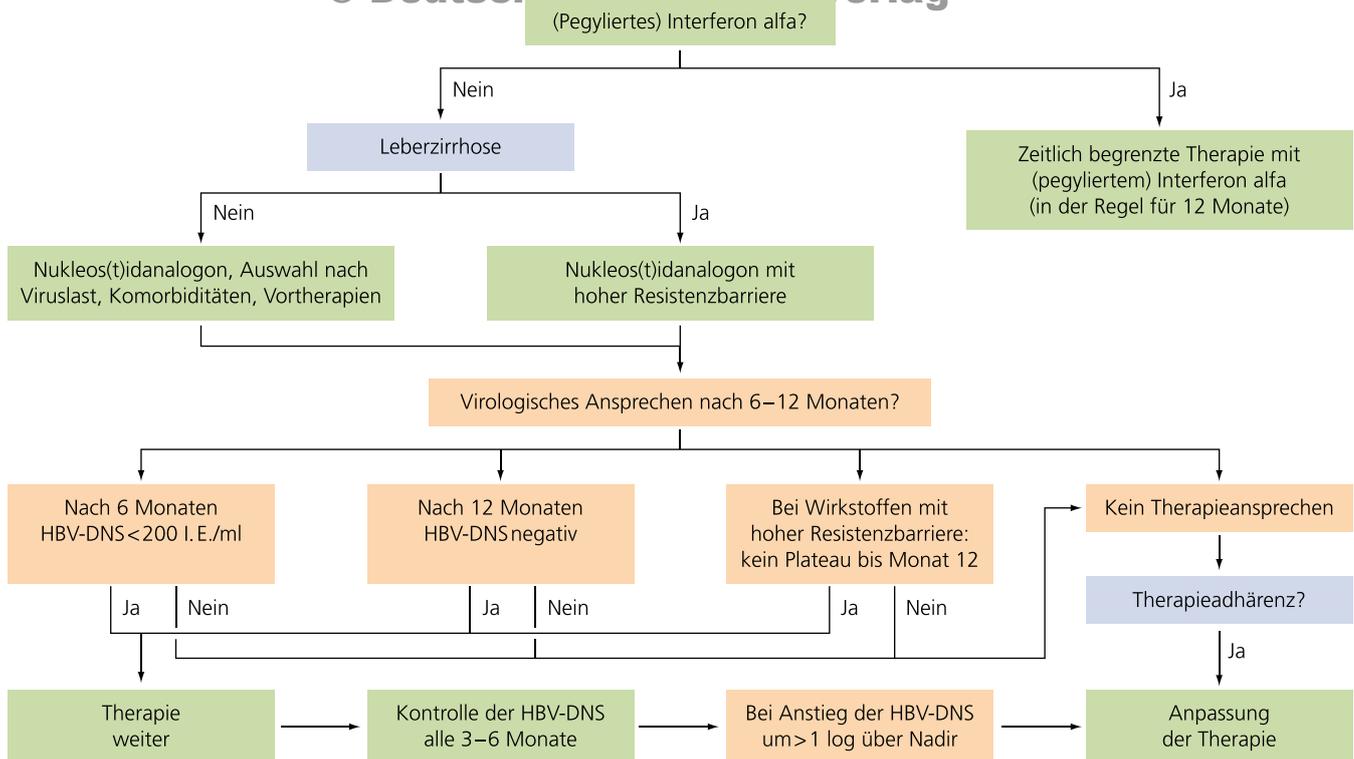


Abb. 3. Algorithmus zur Therapie der chronischen Hepatitis B [3]

Regel ist eine Dauertherapie notwendig (Empfehlung der S3-Leitlinie, B).

Eine orale antivirale Therapie kann in jedem Fall beendet werden, wenn eine *HBs-Serokonversion* mit Ausbildung neutralisierender Antikörper gegen HBs mit einem Titer > 100 I.E./ml erfolgt ist (Empfehlung der S3-Leitlinie, A). In der nächsten Zeit wird in klinischen Studien untersucht, ob eine antivirale Medikation nach mehreren Jahren effektiver Virussuppression abgesetzt werden kann, obwohl noch kein HBsAg-Verlust und keine Serokonversion zu Anti-HBs stattgefunden hat.

Therapieansprechen. In der EASL-Leitlinie von 2009 wird als ausreichendes Ansprechen eine Reduktion der HBV-DNS unter die Nachweisgrenze einer quantitativen PCR, also ein Absinken auf einen Wert unter 50 Kopien/ml (ca. 10 I.E./ml), angesehen [2].

Dieser Wert ist wesentlich niedriger als der in der deutschen Leitlinie von 2007 angegebene: damals galt noch eine Virämie von 1000 Kopien/ml als Grenzwert für ein ausreichendes Therapieansprechen [1]. Die Absenkung des Grenzwerts reflektiert die zunehmende Wirkstärke der neueren Nukleos(t)idanaloga, die zunehmenden Möglichkeiten zur Vermeidung von Resistenzen durch Einführung neuer Wirkstoffe mit höherer Resistenzbarriere und die Tatsache, dass die quantitative Bestimmung der HBV-DNS mittels PCR in den letzten Jahren zunehmend verbreitet und standardisiert wurde. In der aktuellen S3-Leitlinie ist ein ausreichendes Ansprechen auf eine Therapie mit einem Nukleos(t)idanalogen definiert als eine Abnahme der Konzentration der HBV-DNS innerhalb der ersten sechs Monate auf einen Wert < 200 I.E./ml und innerhalb der ersten 12 Monate auf einen Wert unterhalb der Nachweisgrenze.

Vorgehen bei unzureichendem Therapieansprechen.

Grundsätzlich sind bei der Therapie der Hepatitis B ein primäres und ein sekundäres Therapieversagen zu unterscheiden. Ein primäres Therapieversagen liegt vor, wenn nach einer sechsmonatigen Therapie keine Reduktion der HBV-DNS unter 200 I.E./ml erreicht wurde oder wenn die HBV-DNS bis Monat 12 nicht weiter abfällt. Von einem sekundären Therapieversagen aufgrund einer neu entwickelten Resistenz wird ausgegangen, wenn die HBV-DNS nach einem primären Ansprechen auf die Therapie unter fortgesetzter antiviraler Therapie um mindestens eine Log-Stufe über den Nadir (Tiefpunkt) steigt.

In beiden Fällen ist zunächst die Therapieadhärenz des Patienten zu überprüfen (Empfehlung der S3-Leitlinie, A). Bei Nichtansprechen auf eine Therapie mit einem Nukleosid- oder Nukleotidanalogen sollte die Behandlung spätestens nach zwölf Monaten angepasst werden (Empfehlung der S3-Leitlinie, C):

- Wurde ein Nukleosidanalogen (Lamivudin, Entecavir, Telbivudin) eingesetzt, soll auf Tenofovir umgestellt werden (A).
- Wurde Adefovir eingesetzt, sollte auf Entecavir oder Tenofovir umgestellt werden (B).
- Wurde das Nukleotidanalogen Tenofovir eingesetzt, kann auf Entecavir gewechselt oder zusätzlich zu Tenofovir ein Nukleosidanalogen gegeben werden (C).

Eine unkontrollierte sequenzielle antivirale Therapie nach Auftreten einer Resistenz ist unbedingt zu vermeiden, da bei diesem Vorgehen Erreger mit Resistenzen gegen verschiedene Wirkstoffe selektiert werden.

Resistenzen sollten möglichst frühzeitig erkannt werden, damit eine schnelle Therapieanpassung erfolgen kann (B).

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

Eine Testung auf HBV-Varianten, die mit einer Resistenz gegenüber Nukleos(t)idanaloga assoziiert sind, kann sinnvoll sein (C), beispielsweise wenn Unklarheit über eventuelle Vortherapien besteht. Probleme bereitet im klinischen Alltag, dass eine Resistenztestung teuer und nicht erstattungsfähig ist.

Wie sollen Patienten mit Leberzirrhose therapiert werden? Gibt es besondere Überwachungsstrategien?

Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder bereits ausgebildeter Zirrhose unterliegen besonderen Gefahren durch das Hepatitis-B-Virus und haben daher besonders hohe Anforderungen an die Wirksamkeit einer Therapie. Bei manifester Zirrhose beträgt das Karzinomrisiko etwa 3 bis 4 % pro Jahr. Bei Patienten mit einer Zirrhose sollten daher im Mittel alle sechs Monate Untersuchungen zur Früherkennung eines Karzinoms durchgeführt werden (mithilfe von Sonographie und Bestimmung der AFP[Alpha-Fetoprotein]-Konzentration). Patienten mit fortgeschrittenem Leberschaden unterliegen ferner einem erhöhten Risiko der klinischen Dekompensation durch Ausbildung sogenannter „klinischer flares“. Darunter versteht man Entzündungsschübe in der Leber, die durch Schwankungen in der viralen Replikation und Immunantworten gegen das Virus ausgelöst werden. Unbehandelt können diese Schübe zu klinischen Dekompensationen mit Aszitesbildung oder Enzephalopathie bis hin zum Leberversagen führen. Es ist daher von eminenter Bedeutung, Patienten mit fortgeschrittener Fibrose oder Zirrhose sehr konsequent mit Nukleos(t)idanaloga zu therapieren, sobald DNS des HB-Virus im Serum mittels PCR nachgewiesen werden kann, und zwar auch dann, wenn die Transaminasewerte nicht erhöht sind.

Eine zeitliche begrenzte Therapie mit Peginterferon alfa ist bei Patienten mit Leberzirrhose meist nur in ausgewählten Einzelfällen bis maximal Child-Pugh-Stadium A möglich; der Einsatz von Interferon alfa ist bei diesen Patienten häufig aufgrund von Nebenwirkungen des Interferons oder einer vorbestehenden Thrombopenie (infolge einer portalen Hypertonie) limitiert. Patienten mit Zirrhose sind daher eine Domäne der Nukleos(t)idanaloga, die in diesen Fällen regelmäßig als Dauertherapie gegeben werden.

Bei Zirrhosepatienten ist das Karzinomrisiko selbst bei erfolgreicher Therapie mit dauerhafter Absenkung der Virämie unter die Nachweisgrenze erhöht. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind daher Pflicht.

Bei Dekompensation trotz erfolgter Therapie oder Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms wird geraten, frühzeitig Kontakt mit einem spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Wie sollen Patienten mit extrahepatischen Manifestationen behandelt werden?

Patienten mit extrahepatischen Manifestationen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion sollten primär mit Nukleos(t)idanaloga behandelt werden. Die Therapie sollte nach Abklingen der Symptome für mindestens zwölf Monate fortgesetzt werden; in der Regel ist eine Dauertherapie erforderlich (Empfehlungen der S3-Leitlinie, B). Für eine Therapie extrahepa-

tischer Manifestationen einer HBV-Infektion werden primär Nukleos(t)idanaloga empfohlen, da Interferon alfa Autoimmunerkrankungen verschlechtern kann.

Kontrollierte Studien zur Therapie von extrahepatischen Manifestationen einer HBV-Infektion wurden bisher nicht durchgeführt. Es gibt allerdings zahlreiche Fallberichte, in denen eine Besserung der Symptomatik durch eine erfolgreiche Therapie beschrieben wurde.

Wie sollen HBV-Patienten mit Alkohol- oder Drogenkonsum behandelt werden?

Ein Alkohol- oder Drogenkonsum gilt nach der aktuellen S3-Leitlinie nicht als Kontraindikation einer Therapie mit Nukleos(t)idanaloga. Aufgrund der Nebenwirkungen von (pegyliertem) Interferon alfa und der vergleichsweise guten Verträglichkeit der Nukleos(t)idanaloga wird bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenkonsum primär eine orale antivirale Therapie empfohlen.

Um einen Therapieerfolg zu ermöglichen und Resistenzen zu vermeiden, sollte die Compliance vor und während der Therapie abgeschätzt bzw. klinisch hinterfragt werden.

Eine Abstinenz ist generell anzustreben; eine Abstinenz vor Therapiebeginn ist jedoch keine absolute Voraussetzung. Indikation, Dauer und Überwachung der Therapie sind abhängig von der Höhe der Transaminasen, der Virämie, gegebenenfalls histologischen Veränderungen in der Leber und dem HBeAg/Anti-HBe-Status; sie sind daher nicht grundsätzlich anders als bei Patienten ohne Alkohol- oder Drogenkonsum (Empfehlungen der S3-Leitlinie, C).

Wie sollen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepatienten behandelt werden?

Die Indikation zur antiviralen Therapie unterscheidet sich bei Dialysepatienten nicht von Patienten mit normaler Nierenfunktion. Aufgrund der häufigen Komorbiditäten von Dialysepatienten ist eine antivirale Therapie mit Nukleos(t)idanaloga zu bevorzugen (Empfehlung der S3-Leitlinie, C). Die Dosis der eingesetzten Nukleos(t)idanaloga muss dabei an die Nierenfunktion angepasst werden (Empfehlung der S3-Leitlinie, A, **Tab. 5**).

Was ist in der Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten?

Eine Therapie mit einem Nukleos(t)idanalogen während der Schwangerschaft und Stillzeit kann erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen größer erscheint als die Risiken (Empfehlung der S3-Leitlinie, C). Alpha-Interferone sind in der Schwangerschaft und Stillzeit absolut kontraindiziert.

Wie soll unter Immunsuppressiva vor einer Hepatitis-B-Reaktivierung geschützt werden?

Ein Zustand nach Hepatitis B sollte als Diagnose niemals von einem Arztbrief verschwinden, da eine chronische Hepatitis B niemals komplett ausheilt: eine vollständige Eradikation des Virus aus dem Körper ist nicht möglich. Daher kann es in Phasen einer Immunsuppression zu einer Reaktivierung der

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

Tab. 5. Dosisanpassungen von Nukleos(t)idanaloga bei eingeschränkter Nierenfunktion [3, Fachinformationen]

Wirkstoff	Standard-Tagesdosis	Nierenfunktion (Creatininclearance [ml/min] bzw. Dialyse): Dosierung				Lösung verfügbar?
Lamivudin	100 mg	30–50: 50 mg	15–30: 25 mg	5–15: 15 mg	<5: 10 mg	Ja (5 mg/ml)
Adefovirdipivoxil	10 mg	20–49: 10 mg alle 48 h	10–19: 10 mg alle 72 h	Dialyse: alle 7 Tage nach Dialyse		Nein
Entecavir						Ja (0,05 mg/ml)
• Unbehandelte Patienten	0,5 mg	30–49: 0,25 mg	10–29: 0,15 mg	<10: 0,05 mg nach Dialyse		
• Lamivudin-vorbehandelte Patienten	1,0 mg	30–49: 0,5 mg	10–29: 0,3 mg	<10: 0,1 mg nach Dialyse		
Telbivudin*	600 mg	30–49: 600 mg alle 48 h	<30: 600 mg alle 72 h	Dialyse: 600 mg alle 96 h nach Dialyse		Nein
Tenofovirdisoproxil	245 mg	30–49: 245 mg alle 48 h	10–29: alle 72–96 h	Dialyse: alle 7 Tage nach Dialyse		Nein

* Die Empfehlungen zur Dosisanpassung für Telbivudin sind vorläufig und basieren auf Extrapolationen von Daten aus den Zulassungsstudien

Hepatitis B kommen, die fulminant verlaufen und den Patienten vital gefährden kann. Durch eine Reaktivierung der Hepatitis-B-Virusreplikation infolge einer Immunsuppression wird das Risiko einer akuten Dekompensation und Zirrhose erhöht.

Ein erhöhtes Risiko einer Reaktivierung besteht vor allem bei Therapien mit folgenden immunsuppressiven Wirkstoffen:

- Antikörper gegen Tumornekrosefaktor alpha wie Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®) oder Golimumab (Simponi®)
- Antikörper gegen CD20 wie Rituximab (MabThera®)
- Zytostatika
- Azathioprin (z. B. Imurek®) und Methotrexat (z. B. Lantarel®)

Die Datenlage zu einer Monotherapie mit Glucocorticoiden ist bislang unzureichend.

Vorsichtsmaßnahmen

Bei allen Patienten, die eine immunsuppressive Therapie erhalten sollen, muss auf Anti-HBc und HBsAg getestet werden, idealerweise wird auch Anti-HBs bestimmt. Bei Anti-HBc-positiven Patienten sollte zusätzlich die HBV-DNS bestimmt werden, und zwar unabhängig vom HBsAg-Status, um sogenannte okkulte HBV-Infektionen mit negativem HBsAg und positiver HBV-DNS auszuschließen. Vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie sollte immer eine präventive Therapie mit Nukleos(t)idanaloga in Betracht gezogen werden. In der S3-Leitlinie werden hierzu folgende Empfehlungen gegeben:

- Bei *hochdosierter immunsuppressiver Therapie* sollen HBsAg-positive oder HBV-DNS-positive Patienten mit Nukleos(t)idanaloga behandelt werden. HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten sollen engmaschig überwacht werden, bei ihnen ist eine antivirale Therapie indiziert, wenn die HBV-DNS zunimmt oder wenn HBsAg nachgewiesen wird (A).
- Vor Therapie mit *CD20-Antikörpern* (z. B. Rituximab) können HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten mit Nukleos(t)idanaloga antiviral behandelt werden (C).
- Vor *Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation* sollen HBsAg-negative, Anti-HBc-positive Patienten mit Nukleos(t)idanaloga antiviral behandelt werden (A).
- Die Therapie sollte in diesen Fällen nach Beendigung der immunsuppressiven Therapie mindestens sechs, besser zwölf Monate fortgeführt werden (B).

Zusammenfassung/Fazit

Die chronische Hepatitis B bleibt eine unterdiagnostizierte Erkrankung, nicht alle Patienten mit Therapieindikation erhalten daher eine wirksame Medikation, die das Fortschreiten der Leberentzündung in Richtung Leberzirrhose und Leberkrebs (HCC) eindeutig verzögern kann. Mit der Entwicklung von Nukleos(t)idanaloga stehen seit einigen Jahren neben Interferon alfa hier nun auch nebenwirkungsarme und potente Medikamente zur Verfügung. Insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und Immunsupprimierte benötigen eine stringente Therapie. Reaktivierungen einer chronischen Hepatitis B als Ausdruck einer nicht eradizierbaren Infektion sollten unbedingt vermieden werden. Impfeempfehlungen zur Hepatitis B sollten zur allmählichen Reduktion von Hepatitis B beitragen, müssen bei der Freiwilligkeit der Impfungen in Deutschland aber immer wieder nachdrücklich in Erinnerung gebracht werden.

Hepatitis B in clinical practice

Approximately 500 000 individuals in Germany are chronically infected with hepatitis B of which most have been still not diagnosed or adequately treated. Patients with chronic hepatitis B are at risk to develop advanced liver fibrosis and cirrhosis and subsequently hepatocellular carcinoma. National and international guidelines should be valued as a practical help in the management of these patients. By the end of 2007 a national German hepatitis B guideline has been published, followed by a Clinical Practice Guideline of the European Association for the Study of the Liver (EASL) in 2009. An update of the National German guideline was published in the mid of 2011. The recommendations of these guidelines are delineated. Most importantly the management of hepatitis B remains complicated and needs very experienced hepatologists.

Literatur

1. Cornberg M, Protzer U, Dollinger MM, Petersen J, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virus(HBV-)Infektion. Upgrade der Leitlinie, AWMF Register Nr.: 021/011. Z Gastroenterologie 2007;45:1–50.
2. Marcellin P, Dusheiko G, Zoulim F, Esteban R, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. J Hepatology 2009;50:227–42.
3. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, et al. Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion. AWMF-Register-Nr.: 021/011. Z Gastroenterologie 2011;49:871–930.
4. Urban S, Schulze A, Dandri M, Petersen J. The replication cycle of hepatitis B virus. J Hepatol 2010;52:282–4.

Nur zum persönlichen Gebrauch

© Deutscher Apotheker Verlag

5. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886–93.
6. Reijnders JG, Perquin MJ, Zhang N, Hansen BE, et al. Nucleos(t)ide analogues only induce temporary hepatitis B e antigen seroconversion in most patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2010;139:491–8.
7. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, Lu SN, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010;138:1747–54.
8. Robert Koch-Institut. Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut, Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut (Stand Juli 2011). *Epid Bull* 2011(Nr. 30):275–94.
9. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (Hrsg.). *Harrisons Innere Medizin*. 17. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2009.

© DAV